

**Н.Т. Ватутин**  
**Н.В. Калинкина**  
**Е.В. Склянная**  
**А.С. Николишина**

## ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Донецкий национальный  
 медицинский университет  
 им. Максима Горького

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
 анемия, тромбоцитопения,  
 тромбоцитоз, нейтропения.

**Резюме.** Представленный анализ литературы посвящен проблеме нарушений гемопоэза при ревматоидном артрите. Рассмотрены патогенетические механизмы: роль провоспалительных цитокинов, генетического и других факторов в развитии анемии, тромбоцитопении, нейтропении и тромбоцитоза. Проанализировано также влияние лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с ревматоидным артритом, на развитие нарушений гемопоэза.

Ревматоидный артрит (РА) составляет около 10% общего количества ревматических болезней и считается одной из важнейших проблем современной ревматологии (Мазуров В.И., Лиля А.М., 2000). Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза и разработке новых способов терапии этого заболевания, стабилизация его клинического течения достигается с трудом. При этом нарушения гемопоэза, возникающие на фоне РА (анемия, тромбоцитопения, нейтропения и тромбоцитоз), еще больше усугубляют его течение и существенно осложняют проведение лечения.

### АНЕМИЯ

Согласно данным литературы (Peeters H.R. et al., 1996; Wolfe F., Michaud K., 2006) у 30–60% больных РА развивается анемия. Чаще всего снижение уровня гемоглобина у этих пациентов обусловлено самим артритом — анемией хронического заболевания (АХЗ) либо железодефицитной анемией (ЖДА). Так, в работе S. Agrawal и соавторов (2006) из 214 пациентов с РА анемия была отмечена у 151 (70,6%). При этом ЖДА зарегистрирована в 48,4% случаев, у остальных (51,6%) — АХЗ. Следует отметить, что коэффициент активности РА был достоверно выше у пациентов с АХЗ (5,69) в сравнении с ЖДА (4,7).

Поскольку у ЖДА и АХЗ сходные клинические и лабораторные признаки, это осложняет их дифференциальную диагностику (Blake D.R. et al., 1980; Giordano N. et al., 1984). Вместе с тем считается, что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке крови при этой анемии может быть незначительно снижено, а общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) обычно в пределах нормы или умеренно снижена, концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. При истинном же дефиците железа — анемия всегда гипохромная микроцитарная — сопровождается повышением ОЖСС и снижением концентрации ферритина.

Некоторые авторы полагают, что главным отличием между АХЗ и ЖДА является уровень ферритина в сыворотке крови. Так, по данным A. Davidson и соавторов (1984) у больных РА, имевших нормоцитарную анемию, концентрация ферритина на-

ходилась в пределах нормы, а у пациентов, имевших микроцитарную, — снижена (<110 мкг/л). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что дефицит железа у больных РА проявляется микроцитарной анемией, сопровождающейся существенным снижением уровня ферритина в сыворотке крови.

Вместе с тем S. Saravana, A. Rai (2007) считают, что определение концентрации ферритина в сыворотке крови не является достоверным признаком ЖДА, поскольку его количество может быть повышено в острую фазу РА. Согласно их мнению, у таких пациентов для диагностики ЖДА необходимо определять уровень протопорфирина, который образуется в митохондриях и, соединяясь с железом, превращается в гем. Повышение его концентрации указывает на то, что клеткам — предшественникам эритроцитов не хватает железа для синтеза гема (Garrett S., Worwood M., 1994). При ЖДА уровень протопорфирина повышается, а на фоне терапии железом возвращается к норме (Hastka J. et al., 1993).

Имеются сообщения (Siebert S. et al., 2003; Margetic S. et al., 2005), что дифференцировать ЖДА и АХЗ можно с помощью определения концентрации растворимого рецептора трансферрина (РТ). Так, при изучении 130 пациентов с РА у всех больных, имевших ЖДА (25), уровень РТ в сыворотке крови был значительно выше, чем у пациентов без анемии (40) — 4,2–19,2 мкг/дл и 1,3–3,0 мкг/дл. У 70 (54%) больных с АХЗ его концентрация была нормальной или ниже нормы — 0,9–3,0 мкг/дл, у 60 (46%) — выше нормы — 3,2–11,0 мкг/дл. В другой работе (Chijiwa T. et al., 2001) также отмечено, что у больных РА с анемией концентрация РТ была достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом отмечали отрицательную корреляцию между уровнем РТ и количеством эритроцитов, гемоглобина, железа в сыворотке крови, положительную — со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрацией эритропоэтина в сыворотке крови.

Результаты ряда исследований (Мари Э. Вуд, Пол А. Банн, 1997; Weiss G., Goodnough L.T., 2005) свидетельствуют, что развитие АХЗ при РА может быть связано с повышением активности провоспалительных цитокинов и их способностью нарушать образование эритроцитов. Одним из меха-

низмов этого может быть перераспределение железа (снижение количества  $Fe^{2+}$ , необходимого для синтеза гема в сыворотке крови при достаточном его содержании в депо). Известно, что основным источником железа для синтеза гема в эритроблестах являются железосодержащие макрофаги (сидерофаги), которые получают ионы  $Fe^{2+}$  из фагоцитируемых старых эритроцитов или из циркулирующего в крови белка трансферрина. Именно под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-1, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и др.) происходит чрезмерная активация сидерофагов (Альпидовский В.К., 1983; Baer A.N. et al., 1990; Smith M.A. et al., 1992), при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроблестам.

Провоспалительные цитокины могут также непосредственно угнетать образование предшественников эритроцитов в костном мозге (КМ) (Davis D., Chales P.J., 1997; Fitzsimons E.J., Brock J.H., 2001; Agarwal V. et al., 2004; Glossop J.R., Dawes P.T., 2005).

В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин-1 $\alpha$ , уровень которого в сыворотке крови больных РА с АХЗ был значительно выше, чем у больных без анемии (Kulich W. et al., 2002).

Papadaki H.A. и соавторы (2002) у пациентов с РА и АХЗ выявили увеличение количества апоптозных CD34+/CD71+ и CD36+/гликопротеин А+ клеток, что сопровождалось уменьшением количества нормальных CD34+/CD71+, CD36-/гликопротеин А+ клеток костного мозга и колониеобразующих эритроидных единиц. При этом выявлена положительная корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  и количеством апоптозных клеток и отрицательная — между количеством колониеобразующих эритроидных единиц и уровнем гемоглобина. На этом основании авторы сделали вывод, что ФНО- $\alpha$  вызывает апоптоз эритроидных предшественников в КМ, что и приводит к развитию АХЗ.

В другом исследовании (Zhu Y. et al., 2000) у пациентов с РА и АХЗ повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови сопровождалось снижением концентрации эритропоэтина в сыворотке крови. Это позволило авторам предположить, что ФНО- $\alpha$  ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора.

В развитии анемии у пациентов с РА может играть роль и генетический фактор. J.R. Glossop и соавторы (2005) с помощью полимеразной цепной реакции изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов ФНО- $\alpha$  I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты свидетельствуют, что увеличение количества случаев анемии отмечали при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот. При этом у больных ЖДА был TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а с АХЗ — G TNFRSF1A и T TNFRSF1B.

Некоторые исследователи полагают, что при РА по непонятным причинам снижается продолжительность жизни эритроцитов (Mitlyng B.L. et al.,

2006). Так, у пациентов с остеоартрозом она составила  $127 \pm 25$  дня, тогда как у больных РА всего  $87 \pm 33$  дня.

Имеются сообщения (Innes E.H., 1972; Vreugdenhil G. et al., 1990; Segal R. et al., 2004) о негативном влиянии РА на уровень витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты — важнейших факторов эритропоэза.

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием лекарственных средств, применяемых для лечения при РА. В частности, применение сульфасалазина может привести к возникновению апластической анемии. М. Т. Nurmohamed и соавторы (2000) зарегистрировали тяжелую панцитопению у пациентки, принимающей этот препарат в течение 4 мес: при этом уровень гемоглобина едва превышал 54 г/л.

Учитывая высокую частоту возникновения анемии у пациентов с РА, актуальным вопросом является разработка способов ее коррекции. Так, по данным G.J. Ruiz-Argüelles и соавторов (2007) назначение препаратов железа больным РА с ЖДА позволило повысить уровень гемоглобина со 103 до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании (Reynoso-Gómez E. et al., 2002): у 47 пациентов с ЖДА после 8 внутривенных инфузий препаратов железа уровень гемоглобина возрос с  $78 \pm 17,2$  до  $134 \pm 10,7$  г/л, гематокрита — от  $0,27 \pm 0,05$  до  $0,42 \pm 0,03$ .

При лечении АХЗ, обусловленной РА, с успехом применяют человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ) (Smith M.A. et al., 1992; Baig S. et al., 2002; Dyjas R. et al., 2005). Так, из 30 таких пациентов, получающих подкожно ЧРЭ в дозе 150 МЕ/кг 2 раза в неделю, у 28 (93%) U. Arndt и соавторы (2005) зарегистрировали повышение гемоглобина со 103 до 133 г/л. T. Pettersson и соавторы (1994) выявили, что у 9 из 12 больных РА и АХЗ концентрация гемоглобина повысилась со 102 до 150 г/л, эритропоэтина — с 13 до 26,8 пкмоль/л после 8 нед лечения ЧРЭ. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях (Gudbjörns-son V. et al., 1992; Peeters H.R. et al., 1996).

В то же время имеются сведения, что препараты железа и эритропоэтина неэффективны в лечении АХЗ на фоне РА (Bhattacharya N., 2006). В связи с чем этим автором предложена альтернатива в виде гемотрансфузий пуповинной крови, богатой фетальным и взрослым гемоглобином, тромбоцитами и эритроцитами, а также цитокинами и факторами роста. Используя эту методику, автор не только получил хорошие результаты лечения АХЗ у 28 пациентов с РА, но и повысил у них концентрацию периферических гематопозитических стволовых клеток (с 2,03 до 23%).

И, наконец, недавно (Burt R.K. et al., 2001; Lowenthal R.M., Gill D.S., 2006) появились сообщения о великолепном эффекте аллогенной трансплантации костного мозга при лечении такой анемии у больных РА.

## ТРОМБОЦИТОЗ

При обостренні РА відзначається умерене підвищення рівня тромбоцитів, що також зв'язують з активацією провоспалительних цитокинів, обладуючих мегакариоцитопоетичними (тромбопоетичними) властивостями (Kasena M.A., Horowitz M.C., 2006). Передбачають (Ertenli T., Kiraz S., 2003), що гемопоетичні цитокини і, в частині тромбопоетин, можуть приймати участь в процесах запалення. Так, у хворих РА з тромбоцитозом відзначається підвищення рівня інтерлейкіна (ІЛ)-6, ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-4, тоді як у хворих з нормальним або зниженим кількістю тромбоцитів концентрація цих цитокинів не зростає (Ertenli I. et al., 1996).

Відзначено (Schmitt-Sody M. et al., 2007), що у пацієнтів з РА кількість тромбоцитів позитивно корелює з клінічними і лабораторними показателями активності хвороби, такими як СОЕ, кількість лейкоцитів і рівень ревматоїдного фактора. Існує також зворотна взаємозв'язок між кількістю тромбоцитів і концентрацією гемоглобіна (Hutchinson R. et al., 1976). В той же час незважаючи на збільшення кількості тромбоцитів, продовжителів життя у хворих РА знизена (Farr M. et al., 1983). **Некоторые исследователи** (Dahlqvist S.R. et al., 1988) полагают, что это отражает наличие высокой активности болезни.

У хворих РА зареєстровано суттєве підвищення рівня тромбопоетина при незначительному тромбоцитозі ( $450\text{--}650 \cdot 10^9/\text{л}$ ) і його зниження при зростанні кількості тромбоцитів більше  $650 \cdot 10^9/\text{л}$  (Kiraz S., Ertenli I., 2002).

Існують дані, що у пацієнтів з РА гіпертромбоцитоз може розвиватися і внаслідок хромосомних мутацій (Satoh M. et al., 1993). **Также существует предположение** (Lie J.T., 1989), что подобный тромбоцитоз может быть вызван воздействием антифосфолипидных антител, частых спутников аутоиммунных заболеваний. Однак результати деяких досліджень (Palomo I. et al., 2006) не підтверджують такої зв'язності. Так, у 16 (19,1%) із 84 пацієнтів з РА виявлені антифосфолипидні антитіла, однак патології тромбоцитарного зв'язку у них не було.

Встановлено (Schmitt-Sody M. et al., 2007), що рівень тромбоцитів позитивно корелює з кількістю Р-селектину (гликопротеїна, приймаючого участь в зв'язуванні лейкоцитів з ендотеліальними клітинами в зоні запалення). Так, при дослідженні (Ertenli I. et al., 1998) у 19 пацієнтів з РА і тромбоцитозом, у 20 пацієнтів з РА і нормальним кількістю тромбоцитів і у 24 практично здорових осіб рівень Р-селектину був достовірно вище у хворих РА. При цьому його максимальна концентрація виявлена у пацієнтів з тромбоцитозом.

Наслідком гіпертромбоцитоза, а також підвищення адгезії і агрегації тромбоцитів можуть бути тромбоемболії різної локалізації. При цьому чим вище активність запального процесу при РА, тим вище ризик розвитку тромбоцитоза, ги-

перкоагуляції і тромбоемболії (Ehrenfeld M. et al., 1977; Pines A., Kaplinsky N., 1982).

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопенія при РА, як правило, обумовлена токсичним впливом лікарських речовин, в рідких випадках вона є проявом самого захворювання (Koc A., Koscek M., 2000; Bowman S.J., 2002). **Уменьшение количества тромбоцитов** в крови больных РА вызывают метотрексат, препараты золота, пеницилламин, левамизол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Так, в дослідженні з 807 пацієнтами, приймалими 635 мг **D-пеницилламина** щодня в течение 1,8 года, в 56% випадків відзначали різні побічні ефекти препарату, в тому числі гематологічні — тромбоцитопенію і нейтропенію (Farr M., Tunn E., 1984; Steen V.D., Blair S., 1986). В дослідженні Н.В. Stein і співавторів (1980) відзначена позитивна кореляція між тривалістю прийому D-пеницилламина і частотою розвитку тромбоцитопенії.

A. Hilary і співавтори (1977) у більшості пацієнтів з РА, приймалими левамизол в комбінації з НПВП (індометацин і фепразон), також відзначали тромбоцитопенію. По думці авторів, її розвиток було зв'язано з прийомом імуномодулятора, оскільки індометацин рідко викликає тромбоцитопенію, а при лікуванні фепразоном її взагалі не спостерігається. Довготривала ( $\geq 1$  год) терапія РА сульфасалазином також може призвести до нейтропенії і тромбоцитопенії (Farr M. et al., 1986).

Von dem A.E. Borne і співавтори (1986) і J.D. Adachi і співавтори (1987) полагають, що тромбоцитопенія, викликана препаратами золота, носить аутоімунний характер. Так, у 13 пацієнтів з РА і тромбоцитопенією, передположително обумовленою дією препаратів золота, при реакції імунофлюоресценції виявлені специфічні аутоантитіла класу IgG і IgM на мембранах тромбоцитів, у 9 із них і в плазмі крові. При цьому в елюатах ефіра (використовуваних для виділення мембран тромбоцитів) золото не містилося. По всій видимості, виявлена тромбоцитопенія була наслідком не безпосереднього токсичного впливу золота, а аутоантител, утворених під їх впливом.

Не слід також забувати, що цитопенія при ураженні суглобів може також зв'язана з розвитком синдрому Фелті — однієї з форм РА (Larsen M.R. et al., 1991).

При лікуванні тромбоцитопенії у хворих РА застосовують глюкокортикостероїди, моноклональні анти-CD20 антитіла (ритуксимаб) і спленектомію. При тяжких формах, не відповідаючих на таку терапію, проводять високодозну імуносупресивну терапію з наступним використанням колонієстимулюючих факторів і/або кровотворних стоволових кліток (Ikeda K. et al., 2001).

Існують дані, що при лікуванні пацієнтів з аутоімунною тромбоцитопенією, зв'язаною з РА, з успіхом застосовується даназол — інгі-

битор продукции гонадотропных гормонов (Blanco R. et al., 1997).

## НЕЙТРОПЕНИЯ

У пациентов с РА может развиваться нейтропения (Blanchong C.A. et al., 2001; Doronin V.A., 2002), одним из патогенетических механизмов которой является пролиферация больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ). Эта клеточная популяция состоит из цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+, CD57+) и натуральных киллеров, способных угнетать предшественников нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге (Ingegnoli F. et al., 2002), а также разрушать гранулоциты на периферии (Abdou N.I., 1983). Патогенез пролиферации БГЛ до конца не изучен. Предполагается, что они стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, индуцирующих развитие РА (Shvidel L. et al., 2002). С другой стороны, имеются сведения, что провоспалительные цитокины, образующиеся при РА, могут сами вызывать пролиферацию БГЛ (Burks E.J. et al., 2006).

Существует мнение, что нейтропения и пролиферация БГЛ могут быть также обусловлены клональной перестройкой рецепторов Т-лимфоцитов (Gonzales-Chambers R., Przepiorka D., 1992). Так, у 8 из 23 пациентов с РА отмечена инверсия соотношения CD4+:CD8+, а также количество и процентное содержание CD57+/CD8+ и CD3+/DR+ лимфоцитов. При этом ни у одного из больных не выявлено клинических признаков лимфоидной малигнизации.

Пролиферация БГЛ наблюдается и у 10–40% пациентов с синдромом Фелти (Coakley G. et al., 2000; Balint G.P., Balint P.V., 2004). В исследовании G. Starkebaum и соавторов (1997) проведено HLA-генотипирование мононуклеарных лейкоцитов 22 пациентов с синдромом Фелти (1-я группа), 12 — только с пролиферацией БГЛ (2-я группа) и 10 — с РА и пролиферацией БГЛ (3-я группа). Оказалось, что DR4+ клетки были зарегистрированы у 19 (86%) пациентов 1-й группы, лишь у 4 (33%) — 2-й и у 9 (90%) — 3-й. Таким образом, большое количество DR4+ клеток у пациентов с синдромом Фелти и у больных с пролиферацией БГЛ и РА свидетельствует о едином патогенетическом механизме двух заболеваний.

Полагают, что нейтропения при синдроме Фелти может быть обусловлена воздействием циркулирующих иммунных комплексов, которые вызывают укорочение жизни нейтрофильных гранулоцитов (Starkebaum G., 2002; Burks E.J. Jr, Loughran T.P., 2006). В работе N.I. Abdou (1983) у 27 пациентов с синдромом Фелти исследованы колониеобразующие единицы (КОЕ) в культуре клеток с целью оценки влияния активации аутоиммунных процессов на костный мозг, следствием которых является нейтропения. У 7 (26%) больных со сниженным количеством Т-супрессоров зарегистрировано нормальное количество КОЕ, у 5 (18,5%) — уменьшение генерации колониестимулирующего фактора моноцитами. Исследователи пришли к выводу, что иммунный механизм может

играть определенную роль в патогенезе нейтропении у некоторых пациентов с синдромом Фелти.

Нейтропения при РА может быть также связана с применением НПВП, буцилламина, метотрексата и сульфасалазина (Farr M. et al., 1989; Hosaka M. et al., 1994; Burton I.E. et al., 1995). Как правило, при приеме сульфасалазина развивается легкая нейтропения, которая редко сопровождается серьезными последствиями. В то же время были описаны случаи развития фатального нейтропенического энтероколита и трахеозофагеальной фистулы вследствие лечения сульфасалазином (Chakravarty K. et al., 1992).

Для коррекции нейтропении при РА, помимо устранения причины (своевременная отмена препарата!), возможно использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) (Klingemann H.G., 1989; Hellmich B. et al., 1999). Вместе с тем применение Г-КСФ должно быть осторожным, поскольку имеются сведения (Lawlor K.E. et al., 2004), что они могут усугубить течение РА посредством мобилизации гранулоцитов из костного мозга и увеличения клеточной инфильтрации пораженных суставов.

## ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОТРЕКСАТА

Метотрексат, являющийся золотым стандартом лечения РА, может оказывать токсическое влияние на костный мозг и клетки крови, вызывая анемию, лейкопению, тромбоцитопению (Yoshida K. et al., 2000; Nakazaki S., Murayama T., 2001). Особенно часто метотрексат вызывает мегалобластную анемию, являясь мощным ингибитором дигидрофолатредуктазы (Bolla G. et al., 1993). Метотрексат нарушает процесс метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний фосфорилируется и превращается в дезоксиуридинтрифосфат, который накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В результате синтезируется дефектная ДНК, в которой тимидин частично замещен уридином, что и приводит к мегалобластной анемии (отметим, что такая же ДНК выявлена при фолиево- и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, не связанной с воздействием метотрексата).

Для коррекции этого побочного действия метотрексата с успехом применяют кобаламин (Vidal-Alaball J. et al., 2005). Так, в одном из исследований (Bolaman Z. et al., 2003) после его применения у больных достоверно увеличилось количество лейкоцитов, тромбоцитов и концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови. У большинства (77,8%) пациентов исчезла и обусловленная мегалобластной анемией неврологическая симптоматика.

В случае развития фолиево-дефицитной анемии, вызванной метотрексатом, применяют фолиевую кислоту (Ortiz Z. et al., 2000), что не только устраняет ее дефицит, но и снижает токсичность метотрексата (Harten P., 2005).

Препаратом выбора для лечения мегалобластной анемии у больных РА в настоящее время становится кальция фолинат — антидот антагонистов

фолиевой кислоты. Последний способствует восстановлению метаболизма фолатов, предотвращает повреждение клеток костного мозга, защищает гемопоэз, восстанавливает биосинтез нуклеиновых кислот и восполняет дефицит фолиевой кислоты в организме.

Следует помнить, что применение метотрексата даже в невысоких ( $12,5 \pm 5$  мг/нед) дозах может вызвать цитопению (Franck H., 1995; Lim A.Y. et al., 2005).

В то же время есть сведения (Hirshberg B. et al., 2000) о безопасности применения метотрексата в низких дозах при лечении пациентов пожилого возраста (средний возраст — 78,8 года) с РА. У 33 больных, принимающих метотрексат в течение 2 лет в дозе 7,5 мг/нед, зарегистрировано повышение концентрации гемоглобина со 124 до 130 г/л, снижение количества лейкоцитов с  $7,9 \cdot 10^9$ /л до  $6,8 \cdot 10^9$ /л. Случаев нейтропении и агранулоцитоза при этом не было.

Парадоксальные результаты получены L.S. Allen и соавторами (1986). Они выявили, что метотрексат при РА не только не угнетал, но, напротив, увеличивал количество гранулоцитов. В другом исследовании (Fiechtner J.J. et al., 1989) у больных с синдромом Фелти и нейтропенией уже спустя 1–2 мес от начала приема метотрексата также отмечали увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов.

Таким образом, представленный анализ данных литературы свидетельствует, что у больных РА достаточно часто выявляют серьезные нарушения гемопоэза. Они могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с ятрогенным воздействием. Поэтому при лечении и наблюдении больных РА необходим регулярный гематологический контроль, тщательный анализ полученных результатов и при необходимости своевременная и адекватная их коррекция.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альпидовский В.К.** (1983) Гемолитические синдромы при хроническом алкоголизме. Проблемы гематологии и трансфузиологии, 5: 53–58.
- Вуд Мари Э., Банн Пол А.** (1997) Секреты гематологии и онкологии (Пер. с англ.). Бином, Москва, 31–38 с.
- Мазуров В.И., Лиля А.М.** (2000) Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). С.П. Мед Масс Медиа, Москва, 96 с.
- Abdou N.I.** (1983) Heterogeneity of bone marrow-directed immune mechanisms in the pathogenesis of neutropenia of Felty's syndrome. *Arth. Rheum.*, 26(8): 947–953.
- Adachi J.D., Bensen W.G., Kassam Y.** (1987) Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.*, 16(4): 287–293.
- Agrawal S., Misra R., Aggarwal A.** (2006) Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int.*, 26(12): 1091–1095.
- Allen L.S., Groff G.** (1986) Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 29(7): 902–905.
- Arndt U., Kaltwasser J.P., Gottschalk R. et al.** (2005) Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol.*, 84(3): 159–166.
- Baer A.N., Dessypris E.N., Krantz S.B.** (1990) The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arth. Rheum.*, 19(4): 209–223.
- Baig S., Patel Y., Coussons P. et al.** (2002) Erythropoietin and interleukin-1beta modulate nitrite production in a Swiss 3T3 cell model of rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem. Soc. Trans.*, 30(Pt 6): 883–886.
- Balint G.P., Balint P.V.** (2004) Felty's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 18(5): 631–645.
- Bhattacharya N.** (2006) Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 33(1): 28–33.
- Blake D.R., Scott D.G., Eastham E.J. et al.** (1980) Assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 280(6213): 527.
- Blanchong C.A., Olshefski R., Kahwash S.** (2001) Large granular lymphocyte leukemia: case report of chronic neutropenia and rheumatoid arthritis-like symptoms in a child. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 4(1): 94–99.
- Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V.** (1997) Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *Br. J. Rheumatol.*, 36(10): 1095–1099.
- Bolaman Z., Kadikoylu G., Yukselen V. et al.** (2003) Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin. Ther.*, 25(12): 3124–3134.
- Bolla G., Disdier P., Harle J.R. et al.** (1993) Concurrent acute megaloblastic anaemia and pneumonitis: a severe side-effect of low-dose methotrexate therapy during rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 12(4): 535–537.
- Bowman S.J.** (2002) Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 31(5): 251–259.
- Burks E.J., Loughran T.P. Jr.** (2006) Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev.*, 20(5): 245–266.
- Burt R.K., Barr W., Oyama Y. et al.** (2001) Future strategies in hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 64: 42–48.
- Burton I.E., Moussa K.M., Sanders P.A.** (1995) Agranulocytosis in rheumatoid arthritis associated with long-term flucloxacillin for staphylococcal osteomyelitis. *Acta Haematol.*, 94(4): 196–198.
- Chakravarty K., Scott D.G., McCann B.G.** (1992) Fatal neutropenic enterocolitis associated with sulphasalazine therapy for rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 31(5): 351–353.
- Chijiwa T., Nishiya K., Hashimoto K.** (2001) Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anaemia. *Clin. Rheumatol.*, 20(5): 307–313.
- Coakley G., Iqbal M., Brooks D.** (2000) CD8+, CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro: implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes. *Arth. Rheum.*, 43(4): 834–843.
- Dahlqvist S.R., Nilsson T.K., Norberg B.** (1988) Thrombocytosis in active rheumatoid arthritis. Relation to other parameters of inflammatory activity and confounding effect of automated cell counting. *Clin. Rheumatol.*, 7(3): 335–341.
- Davidson A., Van der Weyden M.B., Fong H. et al.** (1984) Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 289(6446): 648–650.
- Davis D., Chales P.J.** (1997) Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade. *Br. J. Rheumatol.*, 36(9): 950–956.
- Doronin V.A.** (2002) Differential diagnosis of neutropenia in large granulated lymphocyte syndrome and in rheumatoid arthritis. *Klin. Med. (Mosk)*, 80(7): 60–63.
- Dyjas R., Bufanowski M., Ficek R. et al.** (2005) Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels

of selected hormones in females with rheumatoid arthritis. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 114(2): 731–737.

**Ehrenfeld M., Penchas S., Eliakim M.** (1977) Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Recurrent arterial thromboembolism and death. *Ann. Rheum. Dis.*, 36(6): 579–581.

**Ertenli I., Kiraz S., Celik I. et al.** (1996) Cytokines affecting megakaryocytopoiesis in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *Rheumatol. Int.*, 16(1): 5–8.

**Ertenli I., Kiraz S., Arici M. et al.** (1998) P-selectin as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *J. Rheumatol.*, 25(6): 1054–1058.

**Ertenli T., Kiraz S.** (2003) Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 23(2): 49–60.

**Farr M., Scott D.L., Constable T.J.** (1983) Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 42(5): 545–549.

**Farr M., Tunn E.** (1984) The long term effects of sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis and a comparative study with penicillamine. *Clin. Rheumatol.*, 3(4): 473–481.

**Farr M., Scott D.G., Bacon P.A.** (1986) Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine. *Drugs*, 32 Suppl. 1: 49–53.

**Farr M., Tunn E., Symmons D.P.** (1989) Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: haematological problems and changes in haematological indices associated with therapy. *Br. J. Rheumatol.*, 28(2): 134–138.

**Fiechtner J.J., Miller D.R., Starkebaum G.** (1989) Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arth. Rheum.*, 32(2): 194–201.

**Fitzsimons E.J., Brock J.H.** (2001) The anaemia of chronic disease. Remains hard to distinguish from iron deficiency anaemia in some cases. *BMJ*, 322(7290): 811–812.

**Franck H., Rau R., Herborn G.** (1995) Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. *Clinic. Rheum.*, 15(2): 163–167.

**Garrett S., Worwood M.** (1994) Zinc protoporphyrin and iron-deficient erythropoiesis. *Acta Haematol.*, 91: 21–25.

**Giordano N., Fioravanti A., Sancasciani S. et al.** (1984) Increased storage of iron and anaemia in rheumatoid arthritis: usefulness of desferrioxamine. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 289(6450): 961–962.

**Glossop J.R., Dawes P.T., Hassell A.B. et al.** (2005) Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. *J. Rheumatol.*, 32(9): 1673–1678.

**Gonzales-Chambers R., Przepiorka D.** (1992) Lymphocyte subsets associated with T cell receptor beta-chain gene rearrangement in patients with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Arth. Rheum.*, 35(5): 516–520.

**Gudbjörnsson B., Hällgren R., Wide L. et al.** (1992) Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin. *Ann. Rheum. Dis.*, 51(6): 747–752.

**Harten P.** (2005) Reducing toxicity of methotrexate with folic acid. *Z. Rheumatol.*, 64(5): 353–358.

**Hastka J., Lasserre J.J., Schwarzbeck A. et al.** (1993) Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. *Blood*, 81:1200–1204.

**Hellmich B., Schnabel A., Gross W.L.** (1999) Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin. Arth. Rheum.*, 29(2): 82–99.

**Hirshberg B., Muszkat M., Schlesinger O.** (2000) Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med. J.*, 76(902): 787–789.

**Hosaka M., Iwabuchi H., Matsuda A.** (1994) A case of rheumatoid arthritis associated with agranulocytosis during bucillamine treatment. *Ryumachi*, 34(3): 651–655.

**Hutchinson R., Davis P., Javson M.I.** (1976) Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 35(2): 138–142.

**Ikeda K., Shichishima T., Yui T.** (2001) Immune thrombocytopenia in an elderly patient treated successfully by pulse therapy with cyclophosphamide. *Fukushima J. Med. Sci.*, 47(1): 33–38.

**Ingegnoli F., Arreghini M., Panni B.** (2002) Rheumatoid arthritis and large granular lymphocytes syndrome. *Reumatismo*, 54(4): 357–360.

**Innes E.H.** (1972) Rheumatoid arthritis with anaemia. *Proc. R. Soc. Med.*, 65 (11): 1017–1018.

**Kacena M.A., Horowitz M.C.** (2006) The role of megakaryocytes in skeletal homeostasis and rheumatoid arthritis. *Cur. Opin. Rheumatol.*, 18(4): 405–410.

**Kiraz S., Ertenli I.** (2002) Bloodstream thrombopoietin in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *Clin. Rheumatol.*, 21(6): 453–456.

**Klingemann H.G.** (1989) Clinical applications of recombinant human colony-stimulating factors. *CMAJ*, 140(2): 137–142.

**Koc A., Kosecik M.** (2000) Juvenile rheumatoid arthritis presented with thrombocytopenia. *Turk. J. Pediatr.*, 42(2): 162–164.

**Kullich W., Niksic F., Burmucic K. et al.** (2002) Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol.*, 61(5): 568–576.

**Larsen M.R.** (1991) Felty's syndrome. *Ugeskr Laeger*, 153(28): 1990–1993.

**Lawlor K.E., Campbell I.K., Metcalf D.** (2004) Critical role for granulocyte colony-stimulating factor in inflammatory arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 101(31): 11398–11403.

**Lie J.T.** (1989) Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis, or both? *J. Rheumatol.*, 16(6): 713–715.

**Lowenthal R.M., Gill D.S.** (2006) Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant. *J. Rheumatol.*, 33(4): 812–813.

**Margetic S., Topic E., Ruzic D.F. et al.** (2005) Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 43(3): 326–331.

**Mitlyng B.L., Singh J.A., Furne J.K. et al.** (2006) Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am. J. Hematol.*, 81(6): 432–438.

**Nakazaki S., Murayama T.** (2001) Cytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ryumachi*, 41(6): 929–937.

**Nurmohamed M.T., Soesan M., van Oers M.H. et al.** (2000) Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 39(12): 1431–1433.

**Ortiz Z., Shea B., Suarez Almazor M. et al.** (2000) Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (2): CD000951.

**Palomo I., Pinochet C., Alarcon M.** (2006) Prevalence of antiphospholipid antibodies in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 20(5): 190–194.

**Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V. et al.** (2002) Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood*, 100(2): 474–482.

**Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Vreugdenhil G. et al.** (1996) Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 55(10): 739–744.

**Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M.** (1996) Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 55: 162–168.

**Petersson T., Rosenlöf K., Laitinen E. et al.** (1994) Effect of exogenous erythropoietin on haem synthesis in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 33(6): 526–529.

**Pines A., Kaplinsky N.** (1982) Recurrent transient ischemic attacks associated with thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1(4): 291–293.

**Reynoso-Gómez E., Salinas-Rojas V., Lazo-Langner A.** (2002) Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients. *Rev. Invest. Clin.*, 54(1): 12–20.

**Ruiz-Argüelles G.J., Díaz-Hernández A., Manzano C.** (2007) Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*, 12(3): 255–256.

**Saravana S., Rai A.** (2007) Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis-use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels. *J. Rheumatol.*, 34(2): 446; author reply 446–447.

**Sato M., Yamagata H., Watanabe F.** (1993) Marked thrombocytosis with chromosomal abnormalities in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 12(4): 529–531.

**Schmitt-Sody M., Metz P., Gottschalk O. et al.** (2007) Platelet P-selectin is significantly involved in leukocyte-endothelial cell interaction in murine antigen-induced arthritis. *Platelets*, 18(5): 365–372.

**Segal R., Baumoebl Y., Elkayam O.** (2004) Anemia, serum vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 24(1): 14–19.

**Shvidel L., Duksin C., Tzimanis A.** (2002) Cytokine release by activated T-cells in large granular lymphocytic leukemia associated with autoimmune disorders. *Hematol. J.*, 3(1): 32–37.

**Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al.** (2003) Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab. Haematol.*, 25(3): 155–160.

**Smith M.A., Knight S.M., Maddison P.J. et al.** (1992) Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages. *Ann. Rheum. Dis.*, 51(6): 753–757.

**Starkebaum G., Loughran T.P. Jr., Gaur L.K.** (1997) Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 40(4): 624–626.

**Starkebaum G.** (2002) Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semi Hematol.*, 39(2): 121–127.

**Steen V.D., Blair S.** (1986) The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann. Intern. Med.*, 104(5): 699–705.

**Stein H.B., Patterson A.C.** (1980) Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 92(1): 24–29.

**Vidal-Alaball J., Butler C.C., Hood K.** (2005) Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (3): CD004655.

**Von dem Borne A.E., Pegels J.G., van der Stadt R.J.** (1986) Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? *Br. J. Haematol.*, 63(3): 509–516.

**Vreugdenhil G., Wognum A.W., Swaak A.J.** (1990) Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann. Rheum. Dis.*, 49(2): 93–98.

**Weiss G., Goodnough L.T.** (2005) Anemia of Chronic Disease. *New Eng. J. Med.*, 10: 1011–1023.

**Wolfe F., Michaud K.** (2006) Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 33(8): 1467–1468.

**Yoshida K., Kurosaka D., Ozawa Y. et al.** (2000) A case of rheumatoid arthritis associated with autoimmune hemolytic anemia due to weekly low-dose methotrexate therapy. *Ryumachi*, 40(4): 693–698.

**Zhu Y., Ye D., Huang Z.** (2000) The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 21(11): 587–590.

## ЗМІНИ У КРОВІ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

**М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, О.В. Скляна, Г.С. Ніколішина**

**Резюме.** Наведений аналіз літератури присвячено проблемі порушення гемопоезу при ревматоїдному артриті. Розглянуто патогенетичні механізми: роль прозапальних цитокинів, генетичного та інших факторів у розвитку анемії, тромбоцитопенії, нейтропенії та тромбоцитозу. Проаналізовано також вплив лікарських препаратів, які застосовують для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, на розвиток порушень гемопоезу.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія.

## BLOOD CHANGES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**N. T. Vatutin, N. V. Kalinkina, E. V. Sklyannaya, A. S. Nikolishina**

**Summary.** The represented analysis of literature is dedicated to the problem of rheumatoid arthritis course and complications such as defect of hemopoiesis. We give consideration to pathogenesis, role of proinflammatory cytokines, genetic and other factors, which induced expansion of anemia, thrombocytopenia, neutropenia and thrombocytosis. We investigated the role of those medicines, which is used in treatment of rheumatoid arthritis, as a cause of the defect of hemopoiesis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anemia, thrombocytopenia, neutropenia and thrombocytosis.

### Адрес для переписки:

83003, Донецк, просп. Ильича, 16  
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького, кафедра госпитальной терапии  
Моб. тел.: 8 (062) 385-05-17,  
8 (050) 625-11-57  
E-mail: anna-nikolishina@yandex.ru